

FRITZ KRÖHNKE und HERMANN SCHÄFER

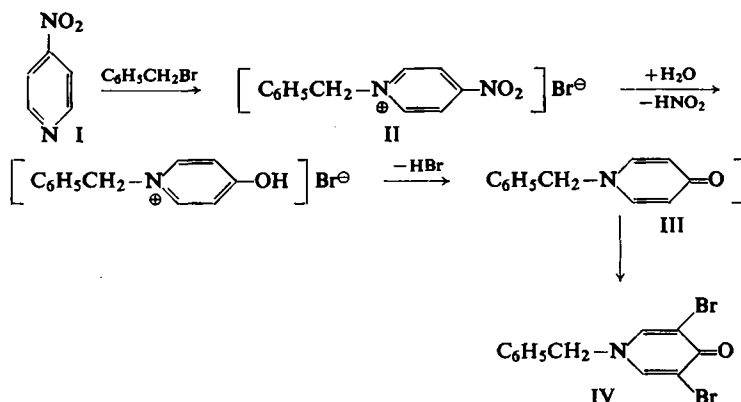
Die Umsetzung des 4-Nitro-pyridins mit Benzylhalogenid

Aus dem Chemischen Institut der Universität Gießen

(Eingegangen am 20. Oktober 1961)

4-Nitro-pyridine setzen sich mit Benzylhalogeniden zu *N*-Benzyl- γ -pyridonen um.

Nach H. J. DEN HERTO¹) geht 4-Nitro-pyridin (I) bereits an der Luft unter Abgabe nitroser Gase allmählich in γ -Pyridon und in *N*-[Pyridyl-(4)]-pyridon-(4) über. Bei dem Versuch, es — ohne Lösungsmittel — mit Benzylbromid zum Pyridiniumsalz umzusetzen, entstand unter Entwicklung nitroser Gase in einer Ausbeute von 33% d. Th. *N*-Benzyl-3.5-dibrom-pyridon-(4) (IV). Diese Substanz ist zweifellos aus dem intermediär gebildeten Pyridiniumsalz (II) durch Austausch der Nitrogruppe gegen die Hydroxylgruppe entstanden — eine charakteristische Reaktion auch des 4-Nitro-pyridins.



Das mitentstehende Brom (aus Bromwasserstoff- und salpetriger Säure) hat dann die bekanntlich bei Pyridonen leicht erfolgende Bromierung in den 3- und 5-Stellungen²⁾ bewirkt. Die Ausbeute an IV ließ sich demgemäß auf 71% d. Th. steigern, als zum Ansatz I \rightarrow IV Brom hinzugesetzt wurde. — Durch Umsetzung von I mit Benzylchlorid ließ sich die Zwischenstufe III, das *N*-Benzyl-pyridon-(4), isolieren.

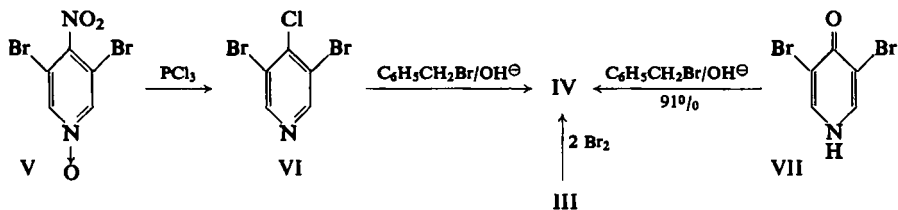
Die Struktur von IV wurde wie folgt bewiesen: 3.5-Dibrom-pyridin wurde in sein *N*-Oxyd³⁾ und dieses in das 3.5-Dibrom-4-nitro-pyridin-*N*-oxyd (V)³⁾ übergeführt. Die Umsetzung mit Phosphortrichlorid in Chloroform führte zum 3.5-Dibrom-

¹⁾ H. J. DEN HERTO¹), F. W. BROECKMAN und W. P. COMBÉ, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 70, 105 [1951]; vgl. auch M. HAMANA und H. YOSHIMURA, J. pharmac. Soc. Japan 72, 1051 [1952]; C. A. 47, 3309^e [1953].

²⁾ L. HAITINGER und A. LIEBEN, Mh. Chem. 6, 279 [1885].

³⁾ H. J. DEN HERTO¹), C. H. HENKENS und K. DILZ, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 72, 296 [1953].

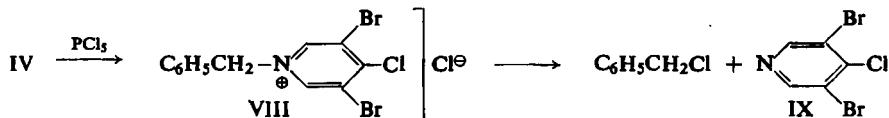
4-chlor-pyridin (VI)⁴⁾, das mit Benzylbromid in Gegenwart von Alkali das *N*-Benzyl-3,5-dibrom-pyridon-(4) ergab; dieses erwies sich als identisch mit IV.



Das gleiche Pyridon IV ließ sich auch erhalten aus 3,5-Dibrom-pyridon-(4) (VII) durch Erwärmen mit Benzylbromid in alkalischer Lösung (Ausb. 91 % d. Th.)⁵⁾. Ein vierter Weg zu IV war schließlich die Bromierung von *N*-Benzyl-pyridon-(4) (III), das sowohl aus Benzylchlorid und I (74 % d. Th.), wie auch aus γ -Pyridon und Benzylbromid in alkalischer Lösung erhältlich war.

Bei der Umsetzung von *p*-Nitro-benzylbromid und -chlorid mit I wurden analoge Erfahrungen gemacht⁶⁾, und ebenso entstand aus Benzylbromid mit 3-Methyl-4-nitro-pyridin das *N*-Benzyl-3-methyl-5-brom-pyridon-(4).

Auf IV haben wir Phosphorpentachlorid einwirken lassen⁷⁾. Dabei entstand das erwartete quartäre Salz⁷⁾ VIII nur in geringer Menge. In der Hauptsache wurde es in Benzylchlorid und 3,5-Dibrom-4-chlor-pyridin (IX; 74 % d. Th.) gespalten.



Wir beobachten hier also die gleiche leichte Zerlegbarkeit von *N*-Benzyl-pyridiniumsalzen, die wir früher unter der Einwirkung von Bromwasserstoff/Eisessig festgestellt hatten⁸⁾. Sie wird bei VIII durch den induktiven Effekt der drei substituierenden Halogenatome zweifellos noch begünstigt.

4-Nitro-chinolin verhält sich gegen Benzylbromid offenbar analog dem 4-Nitro-pyridin. Unter Entweichen nitroser Gase erhält man *N*-Benzyl-3-brom-chinolon-(4), für das der Strukturbeweis allerdings noch aussteht.

4) E. OCHIAI und M. FUTAKI, J. pharmac. Soc. Japan 72, 274 [1952]; C. A. 47, 6417^c [1953].

5) Über die analoge Darstellung des *N*-Methyl-3,5-dibrom-pyridons-(4) s. A. W. HOFMANN, Ber. dtsh. chem. Ges. 12, 986 [1879].

6) Näheres darüber s. Dissertat. HERM. SCHÄFER, Univ. Gießen 1960, S. 27/28; 60/61; 63.

7) Über die Methodik vgl. S. HÜNIG und G. KÖBRICH, Liebigs Ann. Chem. 617, 181 [1958].

8) F. KRÖHNKE und K. ELLEGAST, Liebigs Ann. Chem. 600, 198 [1956].

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

N-Benzyl-3.5-dibrom-pyridon-(4) (IV)

a) durch Umsetzung von 4-Nitro-pyridin (I) mit Benzylbromid: 1.24 g (10 mMol) I werden in einem Fraktionierkolben mit tief angesetztm Rohr mit 2.56 g (15 mMol) Benzylbromid über Nacht stehengelassen. Das dunkelrote, dickflüssige Reaktionsprodukt wird auf dem Wasserbad erwärmt, wobei bald nitrose Gase sichtbar werden. Nach Beendigung der Gasentwicklung wird das überschüss. Benzylbromid i. Vak. abdestilliert und das noch warme Reaktionsprodukt mit 5 ccm Äthanol versetzt. Beim Abkühlen bildet sich ein dicker Kristallbrei, der abgesaugt und aus Äthanol, dann aus gleichen Teilen Eisessig/Wasser, zu langen, weißen Nadeln vom Schmp. 184—186° umkristallisiert wird; Ausb. 1.2 g (32.8% d. Th.). — Bei Zugabe von 40 mMol Brom zum Ansatz steigt die Ausbeute auf 71% d. Th. Die aus Äthanol umkristallisierte Substanz verliert durch Trocknen über P₂O₅ 5.0% an Gewicht (ber. für 1/2 C₂H₅OH: 6.3%).

C₁₂H₉Br₂NO · 1/2 C₂H₅OH (366.1) Ber. C 42.65 H 3.30 Br 43.66 N 3.83 O 6.56
Gef. C 42.73 H 2.93 Br 44.05 N 3.86 O 6.42

3.5-Dibrom-4-chlor-pyridin (VI): 11.9 g (0.04 Mol) 3.5-Dibrom-4-nitro-pyridin-N-oxyl (V) werden in 120 ccm Chloroform gelöst und mit 33 g (0.24 Mol) Phosphortrichlorid versetzt; die sogleich sehr heftige Reaktion muß durch Kühlen gemäßig werden. Anschließend wird noch 15 Min. auf dem Wasserbad erwärmt, dann abgekühlt und auf Eis gegossen. Nach Alkalisieren mit Kristallsoda wird portionsweise mit insgesamt 400 ccm Chloroform extrahiert, die vereinigten Extrakte über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und das Chloroform abgedampft. Der feste Rückstand bildet aus Petroläther (50—70°) lange, weiße Nadeln vom Schmp. 95°. Ausb. 8.0 g (74% d. Th.).

C₅H₂Br₂ClN (271.4) Ber. N 5.17 Gef. N 5.03, 4.98

b) durch Umsetzung von 3.5-Dibrom-4-chlor-pyridin (VI) mit Benzylbromid: 2.71 g (10 mMol) VI werden zusammen mit 1.88 g (11 mMol) Benzylbromid und 15 ccm 2*n* NaOH (30 mMol) unter Rückfluß erhitzt. Nach 20 Min. wird das Gemisch gekühlt, durch mehrfaches Ausschütteln mit Äther vom überschüss. Benzylbromid befreit und der feste Rückstand abgesaugt und getrocknet. Er wird in wenig Eisessig warm gelöst, die braune Lösung bis zur Entfärbung mit Tierkohle durchgeschüttelt und noch heiß mit dem gleichen Volumen heißen Wassers versetzt. Beim Erkalten kristallisiert IV in langen, weißen Nadeln aus. Der Misch-Schmp. (184—186°) mit dem unter a) dargestellten Präparat ist ohne Depression. Ausb. 2.0 g (58.3% d. Th.).

c) durch Umsetzung von 3.5-Dibrom-pyridon-(4) (VII) mit Benzylbromid: Die Lösung von 0.56 g (2 mMol) VII (quantitativ aus γ -Pyridon und Bromwasser darstellbar) in 2 ccm 2*n* NaOH wird mit 0.34 g (2 mMol) Benzylbromid 30 Min. auf dem Wasserbad erwärmt, in 10 ccm Wasser gegossen und der ausgefallene, weiße Niederschlag abgesaugt. Die weißen Nadeln von IV (aus Eisessig/Wasser) schmelzen wiederum bei 184—186°, ebenso im Gemisch mit nach a), b) oder c) dargestellten Proben. Ausb. 0.62 g (91% d. Th.).

d) durch Umsetzung von γ -Pyridon mit Benzylbromid und anschließende Bromierung des entstandenen *N*-Benzyl-pyridons-(4) (III): 1.9 g (20 mMol) γ -Pyridon werden mit 3.42 g (20 mMol) Benzylbromid in 11 ccm 2*n* methanol. Kalilauge 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Dann wird das Gemisch mit 20 ccm Wasser versetzt und mit Chloroform extrahiert. Nach Trocknen und Abdampfen des Lösungsmittels bleibt III als braunes, im Exsikkator bald erstarrendes Öl zurück. Es wird in 2 ccm Eisessig gelöst, mit 1 ccm Brom versetzt und kurz

aufgekocht. Nach Zusatz von 3 ccm heißem Wasser kristallisiert IV beim Erkalten in weißen Nadeln aus. Schmp. 184—186°, wie unter a) und b). Ausb. 5.7 g (74% d. Th.).

N-Benzyl-pyridon-(4) (III): 3.7 g (30 mMol) I werden mit 4.2 g (33 mMol) *Benzylchlorid* auf dem Wasserbad erwärmt. Nach etwa 20 Min. werden nitrose Gase sichtbar, nach 3 Stdn. ist die Umsetzung beendet. Das rotbraune, dickflüssige Reaktionsprodukt wird dreimal mit Äther durchgекnetet, um überschüssiges bzw. nicht umgesetztes Benzylchlorid zu entfernen und dann mit 50 ccm 2*n* Ammoniak versetzt. Die Lösung wird nochmals ausgeäthert und die wäbr. Schicht alsdann mit Chloroform extrahiert. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Abdampfen bleiben 5.0 g eines dunkelroten Produktes zurück, das beim Abkühlen erstarrt. Im Säbelkolben geht das *Pyridon III* bei 225°/1 Torr als blaßgelbes Öl über. Aus Benzol 4.1 g (74% d. Th.) derbe Prismen, die an der Luft sehr rasch zerfließen. Schmp. (über P₂O₅ getrocknet!) 98—99°.

C₁₂H₁₁NO (185.2) Ber. N 7.56 Gef. N 7.65, 7.43

Das aus Methanol umkristallisierte *Pikrat* schmilzt bei 132—133°.

N-Benzyl-3-methyl-5-brom-pyridon-(4): 2.76 g (20 mMol) *3-Methyl-4-nitro-pyridin* werden mit 3.7 g (22 mMol) *Benzylbromid* auf dem Wasserbad erwärmt. Nach kurzer Zeit entwickeln sich unter Aufsieden nitrose Gase. Nach dem Abkühlen und nach Zugabe von 20 ccm Eisessig und 5 ccm Wasser wird mittels Äther das überschüss. Benzylbromid entfernt. Versetzt man dann die warme essigsäure Lösung mit dem doppelten Volumen Wasser, so fallen bald 2.56 g (46% d. Th.) weiße Nadeln aus; Schmp. aus Eisessig/Wasser: 141—143° (Zers).

C₁₃H₁₂BrNO (278.2) Ber. Br 28.72 N 5.04 Gef. Br 28.96, 29.18 N 4.89, 5.16

Umsetzung von N-Benzyl-3.5-dibrom-pyridon-(4) (IV) mit Phosphorpentachlorid: 1.71 g (5 mMol) IV werden mit 1.05 g (5 mMol) PCl₅ in 1.5 ccm trockenem Toluol im Ölbad auf 130° erwärmt. Nach 30 Min. hat sich die feste Substanz unter Bildung von zwei flüssigen Schichten gelöst. Man versetzt mit 50 ccm absol. Äther und saugt das in Flocken ausfallende weiße Produkt ab. Es wird mit 2 ccm heißem Wasser digeriert und die nach abermaligem Absaugen zurückbleibende feste Substanz aus Eisessig umkristallisiert: 0.1 g Ausgangsprodukt vom Schmp. 184—186°.

Das wäbr. Filtrat wird auf einem Uhrglas im evakuierten Exsikkator über Nacht eingedunstet; es hinterbleiben 0.15 g einer weißen, wasserlöslichen Substanz, die sich als *N-Benzyl-3.5-dibrom-4-chlor-pyridiniumchlorid* (VIII) erweist. Weiße Nadelchen aus absol. Äthanol/absol. Äther, Schmp. 182° (vorher sintern).

C₁₂H₉Br₂Cl₂N (398.0) Ber. N 3.52 Gef. N 3.67, 3.81

Das *Pikrat* schmilzt aus Äthanol bei 203—205°.

Die anfangs abgetrennte äther. Phase hinterläßt nach Eindunsten einen dicken Kristallbrei von *3.5-Dibrom-4-chlor-pyridin* (IX). Aus Petroläther (50—70°) Schmp. und Misch-Schmp. mit einem authent. Präparat⁴⁾: 95°; Ausb. 1.0 g (74% d. Th.). Im Filtrat läßt sich durch fraktionierte Destillation *Benzylchlorid* eindeutig nachweisen (Sdp. 178°, Geruch).

N-Benzyl-3-brom-chinolon-(4): 0.87 g (5 mMol) *4-Nitro-chinolin* werden mit 1.0 g (6 mMol) *Benzylbromid* auf dem Wasserbad erwärmt. Nach ca. 2 Min. beginnt die Entwicklung von nitrosen Gasen, nach weiteren 5 Min. ist die Reaktion beendet. Das Gemisch wird zur Entfernung von Benzylbromid mit Äther durchgeschüttelt, dann in 3 ccm Eisessig heiß gelöst und sofort mit 3 ccm heißem Wasser versetzt. Das Chinolon kristallisiert beim Erkalten in langen, weißen Nadeln aus, die bei 206—207° schmelzen; Ausb. 0.65 g (41% d. Th.).

C₁₆H₁₂BrNO (314.2) Ber. N 4.46 Gef. N 4.62, 4.69